

Title	Enhanced Induction of Very Late Antigen 4 / Lymphocyte Function-associated Antigen 1-dependent T-Cell Migration to Tumor Sites following Administration of Interleukin 12
Author(s)	小川, 真
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40723
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	小 川 真 ^{お かわ まこと}
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 6 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Enhanced Induction of Very Late Antigen 4/Lymphocyte Function-associated Antigen 1-dependent T-Cell Migration to Tumor Sites following Administration of Interleukin 12 (IL-12投与後に増強される, T細胞の腫瘍部位への VLA-4 及び LFA-1依存性の浸潤)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 濱 岡 利 之 教 授 宮 坂 昌 之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

IL-12は強力な抗腫瘍作用を持つことが報告されてきている。IL-12を担癌マウスに投与すると、腫瘍局所へのT細胞の著明な浸潤及び腫瘍局所でのIFN- γ 産生を介して、iNOSを代表とするIFN- γ 依存性の各種抗腫瘍遺伝子が誘導されて、腫瘍塊の完全退縮が惹起されることがわかっている。ここで、IFN- γ が腫瘍局所にて産生されて効率よく近隣に作用することが重要であるが、これは、IFN- γ 産生細胞である活性化T細胞が腫瘍内に浸潤することに起因すると考えられる。以上のことから、IL-12はIFN- γ の産生を増強するのみでなく、腫瘍組織へのT細胞浸潤をも誘導していることが示唆される。本研究では、IL-12がT細胞の腫瘍内浸潤を誘導する能力を持つか、さらには、もしそうであれば、その浸潤がいかなる機構によるかについて検討した。

【方法】

腫瘍細胞として、BALB/cマウス由来線維肉腫細胞CSA1M及びMethA、(C57BL/6 \times C3H/HeN) F1マウス由来卵巣癌細胞OV-HV、C3H/HeNマウス由来線維肉腫細胞MCH-1-A1を用いた。それぞれの腫瘍細胞をマウス背部皮内に接種することにより、担癌マウスを作成した。腫瘍組織へのT細胞浸潤は、免疫組織化学標本にて観察した。脾細胞の腫瘍内浸潤能は、in vivo lymphoid cell migration assayを用いて評価した。

【成績】

(1)同系腫瘍移植マウスにIL-12を一回量0.5 μ gを隔日5回投与すると、CSA1M及びOV-HM腫瘍系では皮下移植腫瘍の完全退縮が惹起されたが、MethA及びMCH-1-A1ではやや増殖抑制を認めるのみであった。(2)IL-12治療が奏効するCSA1M及びOV-HMでは、IL-12投与終了後の退縮中の腫瘍塊の免疫組織化学標本で、多数のCD4陽性細胞及びCD8陽性細胞の浸潤が観察された。CSA1MではCD4陽性細胞、OV-HMではCD8陽性細胞優位であった。IL-12抵抗性の2腫瘍系では、IL-12投与後もリンパ系細胞の浸潤はほとんど認められなかった。(3)IL-12奏効性の2つの腫瘍系にて、IL-12を投与しないあるいは投与した通常マウス、及び、IL-12を投与しないあるいは投与した担癌マウス、以上4種類のマウスの脾細胞を、蛍光ラベル後、無処置の担癌マウスに静脈内移入して、24時間後、腫瘍内に浸潤した蛍光細胞数をカウントした。その結果、IL-12を投与した担癌マウスの脾細胞を移入したもののみ、他の3

種類のマウスのものと比較して、著明に多く脾細胞浸潤を認めた。(4)4種類の腫瘍系で、IL-12投与後の脾細胞の腫瘍内浸潤能増強度を比較した。IL-12奏効性の2腫瘍系では、IL-12投与後脾細胞の腫瘍内浸潤は増大したが、IL-12抵抗性の2腫瘍系ではほとんど変化を認めなかった。(5)IL-12奏効性の2腫瘍系で、腫瘍内に浸潤する脾細胞のサブセットを検討するため、抗体及び補体にて特定サブセットを除去してから静脈内移入を行った。両腫瘍系ともにCD4及びCD8陽性細胞の除去にて、浸潤細胞数の激減が認められた。(6)IL-12奏効性の2腫瘍系で、IL-12による脾臓中T細胞の腫瘍内浸潤は抗VLA-4抗体と抗VCAM-1抗体の混合、あるいは抗LFA-1抗体及び抗ICAM-1抗体の混合の前投与にて阻害された。またこの阻害効果は容量依存性であった。

【総括】

IL-12奏効性腫瘍系において、IL-12は担癌マウス脾臓中T細胞の腫瘍内浸潤能を増強すること、またこの浸潤は、VLA-4/VCAM-1, LFA-1/ICAM-1依存性であることが示された。さらに、今回用いた4種の腫瘍系において、IL-12による脾細胞腫瘍内浸潤能増強の程度と、IL-12治療反応性との間に相関が認められた。

論文審査の結果の要旨

担癌状態では宿主免疫能、とりわけ抗腫瘍T細胞の応答能が低下している。IL-12は担癌状態で抑制された抗腫瘍T細胞の機能を著明に改善し、腫瘍拒絶を惹起する。小川真君は、IL-12治療による担癌マウスT細胞の腫瘍局所浸潤能の変化と浸潤の分子機構について検討し、以下の結果を得た。

(1)担癌マウスIL-12を投与すると、CSA1M及びOV-HM腫瘍系では、腫瘍局所への多数のT細胞浸潤を伴って皮下移植腫瘍の完全退縮が惹起されたが、MethA及びMCH-1-A1では、T細胞浸潤をほとんど認めずや増殖抑制を認めるのみであった。(2)IL-12奏効性の2種の腫瘍系にて、IL-12を投与した担癌マウスの脾細胞を蛍光ラベル後、無処置の担癌マウスに静脈内移入すると、無投与のものと比較して著明に多くの腫瘍内浸潤を認めた。一方、IL-12抵抗性の2腫瘍系ではIL-12投与後もほとんど浸潤の増強を認めなかった。(3)IL-12奏効性の2腫瘍系で、腫瘍内に浸潤する脾細胞のサブセットを検討するために、T細胞を除去してから静脈内移入を行うと浸潤細胞数の激減が認められた。(4)IL-12奏効性の2腫瘍系で、IL-12による脾臓中T細胞の腫瘍内浸潤は抗VLA-4抗体と抗VCAM-1抗体の混合、あるいは抗LFA-1抗体及び抗ICAM-1抗体の混合の前投与にて阻害された。以上、IL-12奏効性腫瘍系において、IL-12は担癌マウス脾臓中T細胞の腫瘍内浸潤能を増強すること、またこの浸潤は、VLA-4/VCAM-1, LFA-1/ICAM-1依存性であることが示された。また、今回用いた4種の腫瘍系において、IL-12による脾臓中T細胞腫瘍内浸潤能増強の程度と、IL-12治療反応性との間に相関が認められた。従って、本研究は現在期待されているIL-12による癌免疫療法に関して、IL-12によるT細胞の腫瘍局所浸潤機構の理解に役立ち、学位に値するものと考えられる。